

循環器薬物治療に関する薬剤師の貢献：

抗凝固療法と循環器救急患者への $\beta$ 受容体遮断薬の導入

Contribution of Pharmacists to Cardiovascular Medication:

Introduction of Anticoagulant Therapy and  $\beta$ -blockers in Patients with Acute  
Cardiac Symptoms

令和3年度 論文博士申請者 野崎 歩(Nozaki, Ayumu)

心房細動や急性心不全といった循環器疾患の薬物治療では動脈硬化性疾患や代謝疾患など様々な疾患の合併により多剤併用となりがちで、行うべき判断は複雑なものとなる。抗凝固薬による国際標準化プロトロンビン時間比(PT-INR)管理や $\beta$ 1遮断薬の用量調節などを複雑な病態の中で検討する現場においては、薬剤師の積極的な処方提案によって医師との協働で行う薬物治療は、アドヒアランスの向上も含めて治療の質的改善に資する事が期待される。本学位論文において申請者は、勤務する社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院(以下当院)において循環器科専門医師と協働で循環器疾患の薬物治療の質的改善を目的として実施した薬物治療介入を述べる。

## I. 外来診療のワルファリンによる抗凝固療法の質に対する薬剤師の処方支援による効果<sup>1)</sup>

【背景】当院では従来から薬剤師がワルファリン服用中の入院患者を対象として併用薬調査、食事・生活指導などの処方支援を行ってきた。しかし、入院中に安定していた PT-INR が、退院後に管理困難となる患者は少なかつた。そこで、申請者は同薬服用中の外来通院患者に対して主治医と

協働で抗凝固療法管理の質改善を目的とした外来活動、通称「ワルファリン外来」を循環器科外来の一角に立ち上げ、その意義を評価した。

【方法】対象は2015年1月から当院の循環器科専門医師と協働で立ち上げた「ワルファリン外来」の対象となった患者のうち2015年1月～2015年12月に「ワルファリン外来」に新規ワルファリンコントロールの依頼があった群(Ph群)と2014年1月～2014年12月に循環器科専門医師のみにより新規ワルファリンコントロール導入となった群(Dr群)とした。同薬の服用全期間でPT-INRが治療域1.6-2.5に維持された時間の割合(Time in Therapeutic Range: TTR)を抗凝固治療の質の指標とし、同時に患者待ち時間及び有害事象の発症頻度を両群で比較した。結果の図示には箱ひげ図を用い、平均値の検定は $p < 0.05$ (Mann-Whitney *U* test)で有意と評価した。本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当院の倫理委員会の承認（承認番号591）を得て実施した。

【結果】Ph群30名(計117回の外来受診)とDr群27名(計110回の外来受診)が登録された。それぞれの一人当たりの面談または診察回数はPh群4[2-13]回、Dr群4[2-8]回( $P=0.45$ )で両群間に有意な差はなかった。TTR値はPh群で82.5[0-100]％、Dr群で52.5[0-97.3]％であり、Ph群の方が有意に高かった( $P=0.014$ )(**図1**)。患者待ち時間は、Ph群が40[15-200]分であり、Dr群の70[30-240]分より有意に短かった( $P < 0.001$ )(**図2**)。脳内出血や貧血、治療に輸血を要した出血の有害事象は両群とも1例も認めなかった。

図1 ワルファリンコントロール患者への  
医師・薬剤師関与におけるTTRの比較

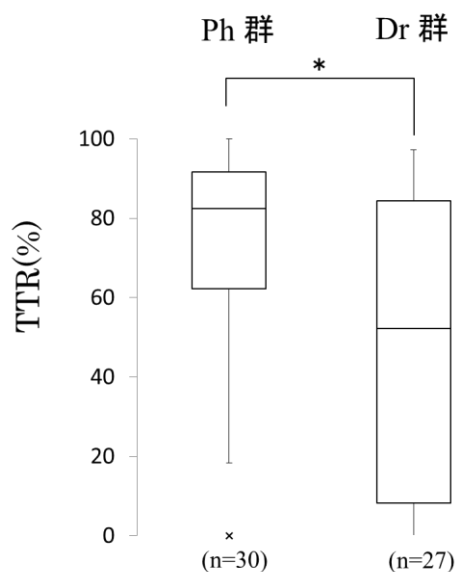
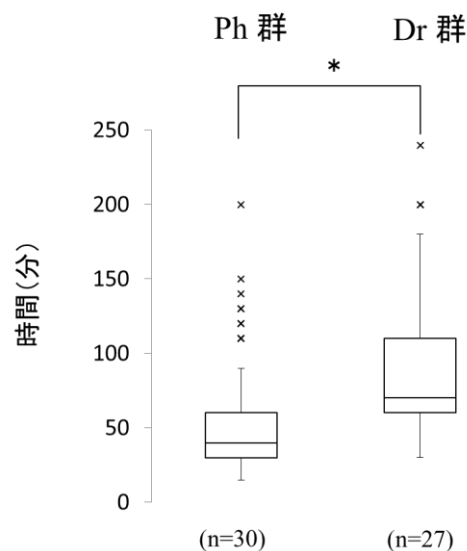


図2 ワルファリンコントロール患者への  
医師・薬剤師関与における待ち時間の比較



【考察】以上の結果から、外来診療でワルファリンによる抗凝固療法を受ける患者に対して薬剤師が診療支援を行うことは治療の質を向上させ、かつ診療時間を短縮する効果があると考えられた。入院中は常に多くの医療スタッフによる管理が行き届くのに対して、外来診療を受ける患者の日常生活の中に医療スタッフが関与することは少ない。また、多職種による患者の知識習得や懸念への解決は患者の満足度だけでなくアドヒアランスの改善にも関係していることが報告されており、本研究で示した外来診療における医師と薬剤師の協働診療は抗凝固療法だけでなく、他の様々の外来診療においても有効に作用すると考える。

## Ⅱ. 循環器救急患者への経皮吸収型 $\beta_1$ 受容体遮断薬投与の試み<sup>2)</sup>

【背景】日本では急性冠症候群等による急性心不全治療に際して静注可能な  $\beta_1$  受容体遮断薬製剤が市販されていないため、救急外来治療で  $\beta_1$  受容体遮断薬の投与が医学的に適応であっても、意識障害等により経口投与が不可能な場合には  $\beta_1$  受容体遮断薬の使用は不可能である。申請者は日本で開発された高血圧に適応を持つ世界初の経皮吸収型  $\beta_1$  受容体遮断薬であ

るビソノテープ<sup>®</sup>が、この様な臨床状況で選択可能である可能性を医師に提案しており、当院の救急外来で上記の臨床条件下でビソノテープ<sup>®</sup>が使用される事もあった。本研究では、循環器救急診療におけるビソノテープ<sup>®</sup>の効果と安全性について検討した。

【方法】2018年9月1日～2019年4月30日に当院の心臓血管センターに救急搬送された患者のうち、急性冠症候群、心不全などの急性増悪の診断で入院となり、その際  $\beta_1$  受容体遮断薬としてビソノテープ<sup>®</sup>が使用された63名の患者について後方視的に診療録情報を収集し、投与後の循環動態（血圧、心拍数など）に対する影響を解析した。本研究はヘルシンキ宣言に基づき実施され、研究プロトコルは京都桂病院の倫理委員会により承認された(承認番号：547)。

【結果】対象患者の主な診断名は急性心筋梗塞、心不全の増悪、心房細動

**表 1 患者背景**

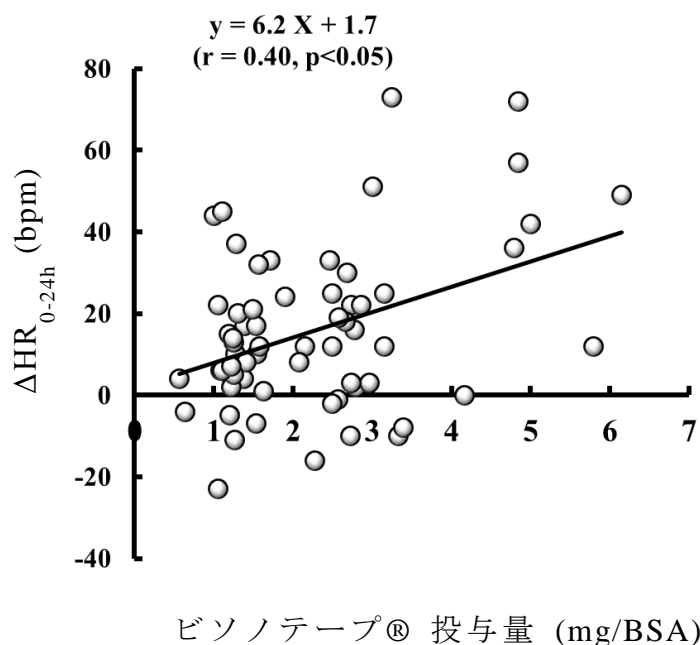
ビソノテープ <sup>®</sup> の初回投与量	Overall	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg
人数	63	2	29	25	7
年齢(歳)	75.9±13.8	73±12.7	73.3±15.1	79.8±10.5	73.3±18.36
性別(男/女)	33/30	2/0	17/12	10/15	4/3
心不全 (n, %)	39 (61.9)	1 (50)	16 (55.1)	19 (65.5)	3 (42.9)
心筋梗塞(n, %)	26 (41.3)	1 (50)	14 (48.3)	8 (32)	3 (42.9)
心房細動(n, %)	27 (42.9)	0	11 (34.5)	12 (48)	4 (57.1)
収縮期血圧(mmHg)	131±24	149±167	125±22	137±25	133±22
心拍数(bpm)	95.5±22.3	77.5±10.6	93.6±21.6	94±21.4	114±29.4
左室駆出率(%)	51.2±15.1	53.8±13.2	48±16.7	51±16.6	52.6±13.5
左室径(mm)	50.4±7.9	56.1±1.5	50.9±8.5	49.6±7.7	49.5±8.4
SCr (mg/dL)	1.26±1.3	1.4±0.1	0.9±0.4	1.3±1.2	2.5±3.1
eGFR (mL/min)	58.0±26.8	38.7±5.5	63.2±20.8	73.5±22.7	48.3±29.4
BNP (pg/mL)	760.5±804.0	2833±2816	711.7±541.2	301.9±145	822.2±554.3

Data are shown as mean  $\pm$  standard deviation SCr: serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, BNP: brain natriuretic peptide

などであった(表 1)。ビソノテープ<sup>®</sup>投与後 24 時間以内ではテープの薬物用量と血圧低下との間には相関関係はなかったが、テープ中の薬物用量と

心拍数低下の大きさの間には有意な相関関係を認めた( $r=0.40$ ,  $p<0.05$ )(図3)。

図3 ビソノテープ®投与後24時間の初回投与量と心拍数変化量との相関



ΔHR0-24h :ビソノテープ投与24h後の心拍数の変動  
bpm: beats per minute, BSA: body surface area

また、ビソノテープ®8mgを投与した1症例で一時的な徐脈（心拍数<50bpm）を認めた。

【考察】ショックなどの末梢循環不全の可能性のある循環器救急患者に対する $\beta_1$ 受容体遮断薬の経皮投与は個人間の吸収変動などにより有効性が担保されていないとされる。今回の研究では、血中濃度の測定はしていないが、薬力学的に用量と心拍数低下作用に相関が確認されたため投与の妥当性が示唆されたと考える。日本では急性循環器疾患に適応のある $\beta_1$ 選択性を有する $\beta$ 遮断薬が存在しないため、経口不可能な患者ではビソノテープ®の使用も選択肢となる可能性が示唆された。

## まとめ

循環器疾患患者の薬物治療では抗凝固薬ワルファリンのように薬物相互作用などのために併用禁忌薬が多く、かつ PT-INR で評価する治療域が狭いため通常の薬物治療よりも丹念な患者インタビューと投与量調節が必要である。ワルファリン服用患者の外来抗凝固療法において医師と薬物情報に長けた薬剤師との協働は治療の質を向上するのみでなく、外来診療時間も短縮する効果が期待出来ることが明かとなった。

また、日本では新規医薬品の開発において、承認後の主要な使用形態が経口投与である場合には静注製剤の開発が実施されないことも多い。急性循環器疾患では急性冠症候群のように  $\beta_1$  選択性のある  $\beta$  遮断薬の早期投与が必要なことが多いが、日本では同目的での国際標準薬であるメトプロロールの静注製剤が開発されていない。今回、経口投与不可能な病態下にある患者において薬剤師が  $\beta_1$  受容体遮断薬の代替投与経路の処方提案を行うことが出来たが、その際のデータを客観的に検証することで、使用法の妥当性を検証するといった貢献も重要であると考えられた。

### 《参考文献》

- 1) 野崎 歩, 堀内 望, 成橋和正, 小林智子, 船津篤史, 溝渕正寛, 奥川寛, 中西弘和, 小林由佳, 中村茂, 医療薬学, **45**, 357-363 (2019).
- 2) Nozaki A., Kobayashi T., Naruhashi K., Okugawa H., Horiuchi N., Nakanishi H., Kobayashi Y., Nakamura S., *Am. J. Emerg. Med.*, **39**, 146-150 (2021).